



# Расширенный ГД у пациентов с миеломной нефропатией

Вишневский К.А., Домашенко О.М.

# Конфликт интересов

- Доклад подготовлен при поддержке

***Baxter***

# Множественная миелома:

## определение и эпидемиология

- В-клеточная опухоль, характеризующаяся ростом патологического клона плазматических клеток, сопровождающаяся выработкой патологического моноклонального иммуноглобулина. При этом синтез и концентрация свободных легких цепей в несколько тысяч раз превышают физиологическую норму
- 1% от всех онкозаболеваний
- До 10-14% от всех онкогематологических болезней
- 4-6 случаев на 100 000 населения
- Мужчины : женщины – 3 : 2
- Медиана возраста 65 лет

# Множественная миелома и ХБП

- Регистр ERA-EDTA: миелома - 1,54%
- Поражение почек диагностируется у >20% всех пациентов с впервые выявленной множественной миеломой
- До 10% пациентов имеют почечную недостаточность, требующую ЗПТ на момент постановки диагноза
- У пациентов с ХБП С5д, получающих ЗПТ с множественной миеломой риск смерти от всех причин в 2,6 – 2,9 раз выше чем у пациентов на ЗПТ без ММ
- Почечное поражение значительно ухудшает прогноз пациентов с ММ. Медиана выживаемости в 2-2,5 раз ниже, чем у пациентов с ММ без снижения почечной функции, риск ранней смерти увеличивается по некоторым данным до 50%

# Миелома: диагностические критерии

1. Количество плазматических клеток в костном мозге составляет 10% или более и/или диагностирована плазмноклеточная опухоль в материале биопсии пораженного органа или ткани;
2. Выявлен моноклональный белок в сыворотке крови и/или моче (за исключением редких случаев несекретирующей миеломы);
3. Присутствует один или более из следующих признаков поражения отдельных органов и тканей, связанных с плазмноклеточной инфильтрацией (симптомокомплекс CRAB):

- a) Повышение уровня кальция в крови ( $>11,5$  мг/дл или  $>2,65$  ммоль/л или выше нормы),
- b) Почечная недостаточность (клиренс креатинина  $<40$  мл/мин)
- c) Анемия (Hb  $<100$  г/л или на 20 г/л ниже нормы)
- d) Поражение костей ( $\geq 1$  литического очага по данным КТ, МРТ или ПЭТ-КТ)

**C** –  $\text{Ca}^{2+}$

**R** – renal dysfunction

**A** – anemia

**B** – bone disease

# Маркеры злокачественности ММ

4.  $\geq 1$  маркера злокачественности:
  - a) Клональные плазматические клетки в костном мозге  $\geq 60\%$
  - b) Соотношение свободных ЛЦ в плазме  $\geq 100$
  - c)  $> 1$  очага костной деструкции (по данным МРТ)

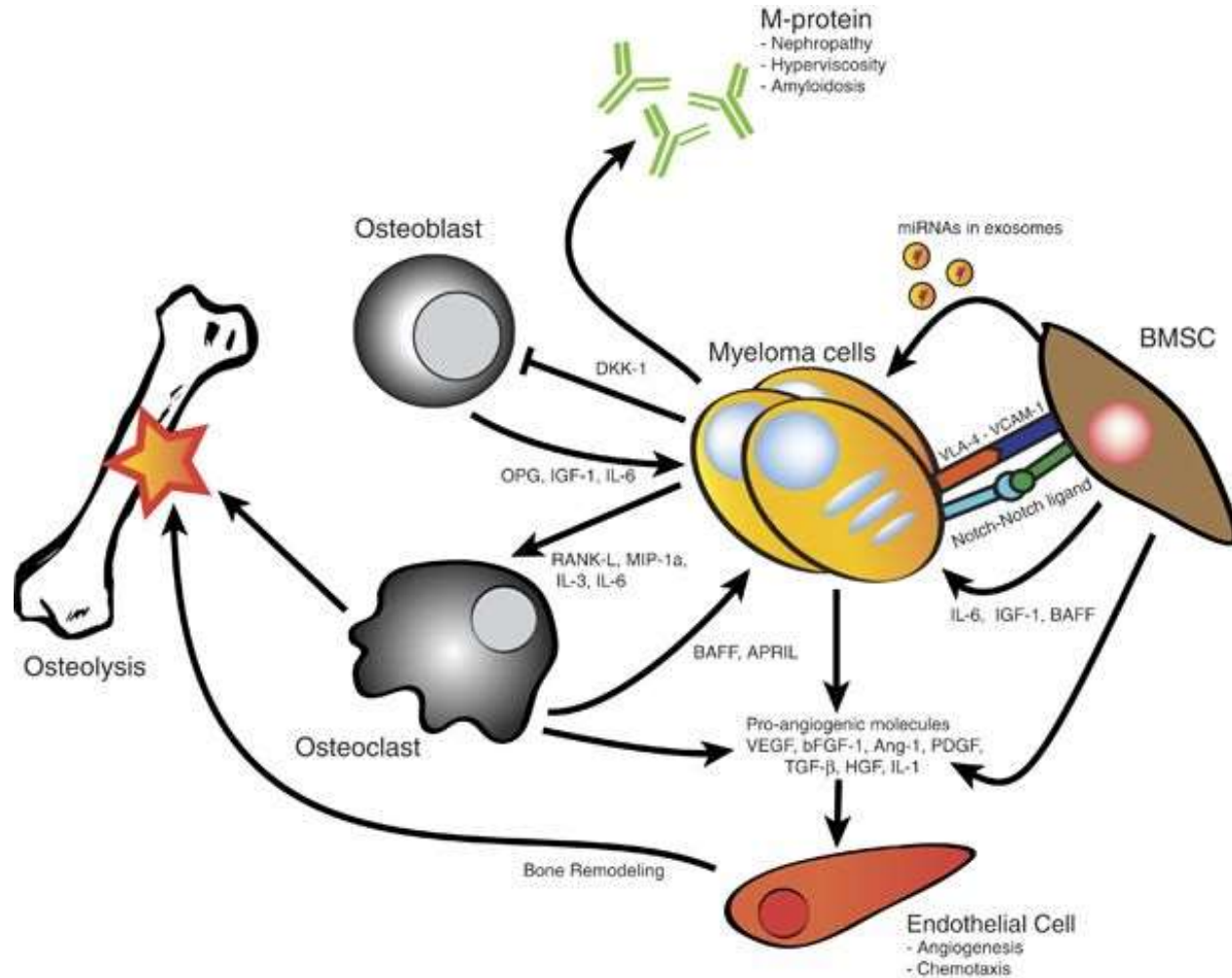
Если очевидные критерии отсутствуют, то у пациента, скорее всего предшествующая стадия болезни (пре-миелома).

# Дифференциальная диагностика моноклональных гаммапатий 2018

	MGUS	SMM	MM	
			Биомаркер	CRAB
М-протеин < 30 г/л				
Плазмациты КМ < 10%				
М-протеин > 30 г/л				
Плазмациты КМ > 10%				
Плазмациты КМ > 60%				
Соотношение СЛЦ > 100				
MPT ≥ 2 очага деструкции				
Гиперкальциемия				
Повреждение почек				
Анемия				
Костная патология				

MGUS - моноклональная гаммапатия неясного значения; SMM - тлеющая миелома; MM - множественная миелома; КМ – костный мозг; СЛЦ – свободные легкие цепи

# Патогенез ММ

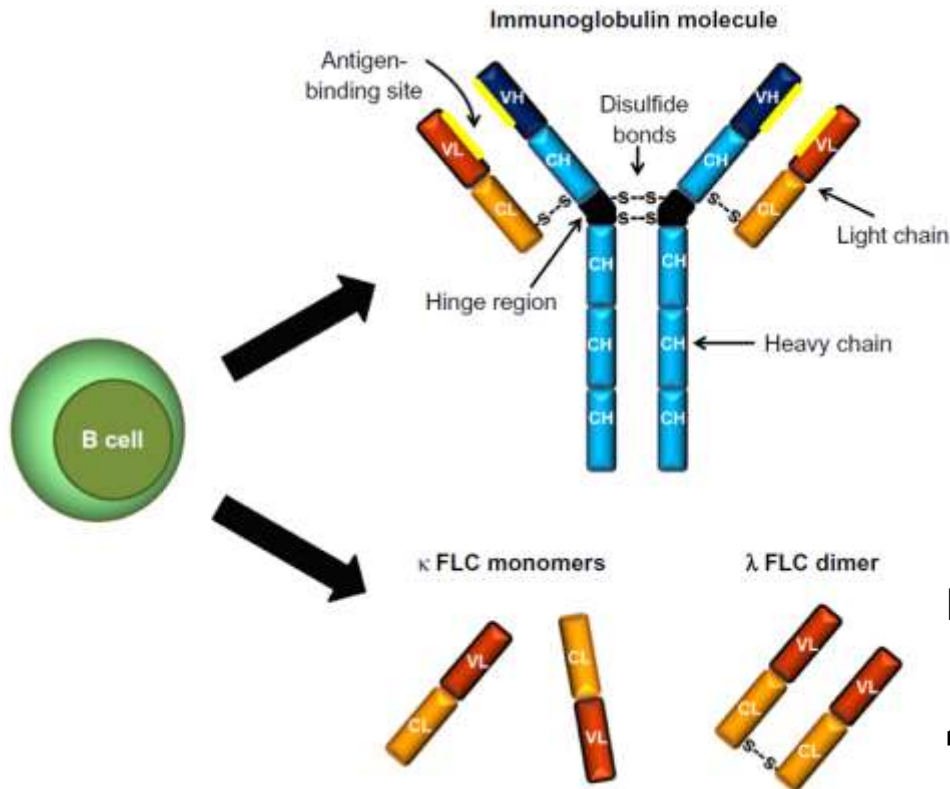




# Все дело в цепях



- Моноклон плазматических клеток продуцирует интактный Ig и свободные легкие цепи



Мономеры - Каппа – 22.5 kDa

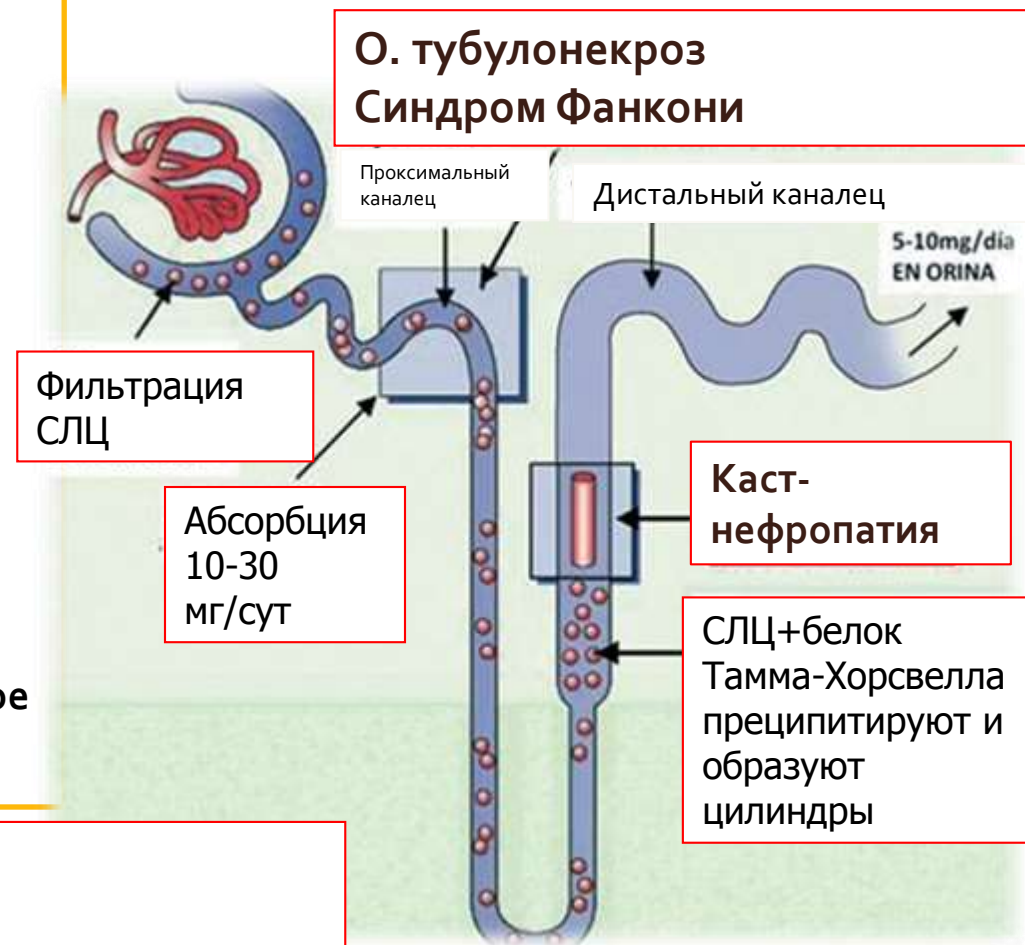
Димеры – Лямбда – 45 kDa

# Патогенез миеломной нефропатии

- **Дистальные канальца**
- ЛЦ взаимодействуют с ТНР,
- Провоцирующие факторы:
  - ✓ дегидратация,
  - ✓ низкое РН мочи,
  - ✓ высокий Са,
  - ✓ инфекция,
  - ✓ фуросемид,
  - ✓ НПВП, рентгеноконтрасты
- образование цилиндров, обструкция канальцев, тубулорексис
- Морфологические изменения: **атрофия канальцев, интерстициальное воспаление, фиброз**

## Проксимальные канальца

Чрезмерный эндоцитоз СЛЦ,  
– СЛЦ активируют редокс-сигнальные пути апоптоза  
– Увеличивают экспрессию NF-κB, что  
– Индуцирует синтез провоспалительных цитокинов  
Морфологические изменения: **тубулонекроз, воспаление, фиброз**



# Варианты поражения почек, ассоциированные с ММ

- Миеломная нефропатия (cast-нефропатия) 30-50%
- Острый тубулярный некроз 10%
- Интерстициальный нефрит или фиброз без cast-нефропатии 20-30%
- Амилоидоз 10%
- Отложение легких и/или тяжелых цепей 5%
- Другие виды (острая уратная нефропатия, гиперкальциемия, FSGS, и другие) 5%
- Инфекции (бактериальные, грибковые) до 7%
- Тубулопатия Фанкони около 5%
- Крайне редко – инфильтрация опухолевым плазматочным клоном.

# Профилактика развития и прогрессирования почечного повреждения при ММ

- **Адекватная гидратация.** Исключить применение диуретиков. При отсутствии олиго- и анурии необходима гидратация не менее 3 л в сутки включая в/в введение раствора 0,9% NaCl. При снижении диуреза объем жидкости должен контролироваться по ЦВД.
- **Исключение применения нефротоксичных препаратов,** в т.ч. аминогликозидов, рентгеноконтрастных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов. При выраженном оссалгическом синдроме возможно применение неопиоидных анальгетиков центрального действия (флупиртин), опиоидных анальгетиков.
- **Терапия гиперурикемии** в рамках синдрома лизиса опухоли – аллопуринол, защелачивание.
- **Коррекция электролитных нарушений . Гиперкальциемия** - бисфосфонаты, показано быстрое начало ХТ. При диализзависимой ПН гемодиализ проводят с низкокальциевым диализатом. Возможно применение кальцитонина. **Гиперкалиемия.** Диета с исключением продуктов с высоким содержанием калия. При отсутствии гиперкальциемии внутривенное введение хлорида или глюконата кальция. Глюкозо-инсулиновая смесь.

# Профилактика развития и прогрессирования почечного повреждения при ММ

- **Коррекция гипотензивной терапии** отмена и-АПФ, БРА. Назначение препаратов с другим механизмом действия.
- **Метаболический ацидоз.** При выраженном метаболическом ацидозе необходимо внутривенное введение 5% раствора бикарбоната натрия в объеме 200-400 мл. При хроническом метаболическом ацидозе (дефицит оснований более 5 ммоль/л) назначают основания перорально (таблетки  $\text{NaHCO}_3$  или ошелачивающее питье – 1 ч. л. соды на 1 л воды/сутки).
- **Лечение инфекций** – своевременное и полноценное.
- **СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЧАЛО ЗПТ!!!**

# Лечение больных с cast-нефропатией:

## Химиотерапия

- **Высокие дозы стероидов (HD-Dex):** немедленно начать индукционную ХТ высокими дозами дексаметазона - по 40 мг/сут в течение 4-х дней
- **+ препараты, не требующие коррекции дозы при низкой СКФ:**
  - Циклофосфамид
  - Талидомид
  - Бортезомид
  - Бендамустин
  - Адриабластин
- **Исключить препараты с почечной элиминацией:** мелфалан, леналидомид

# Экстракорпоральные методики

- Плазмообмен
- Плазмаферез
- ГД
- High-molecular weight cut-off ГД
- ГДФ
- Мембраны с сорбционными свойствами

...В попытках снизить концентрацию легких цепей

# Попытка снизить концентрацию легких цепей: плазмообмен

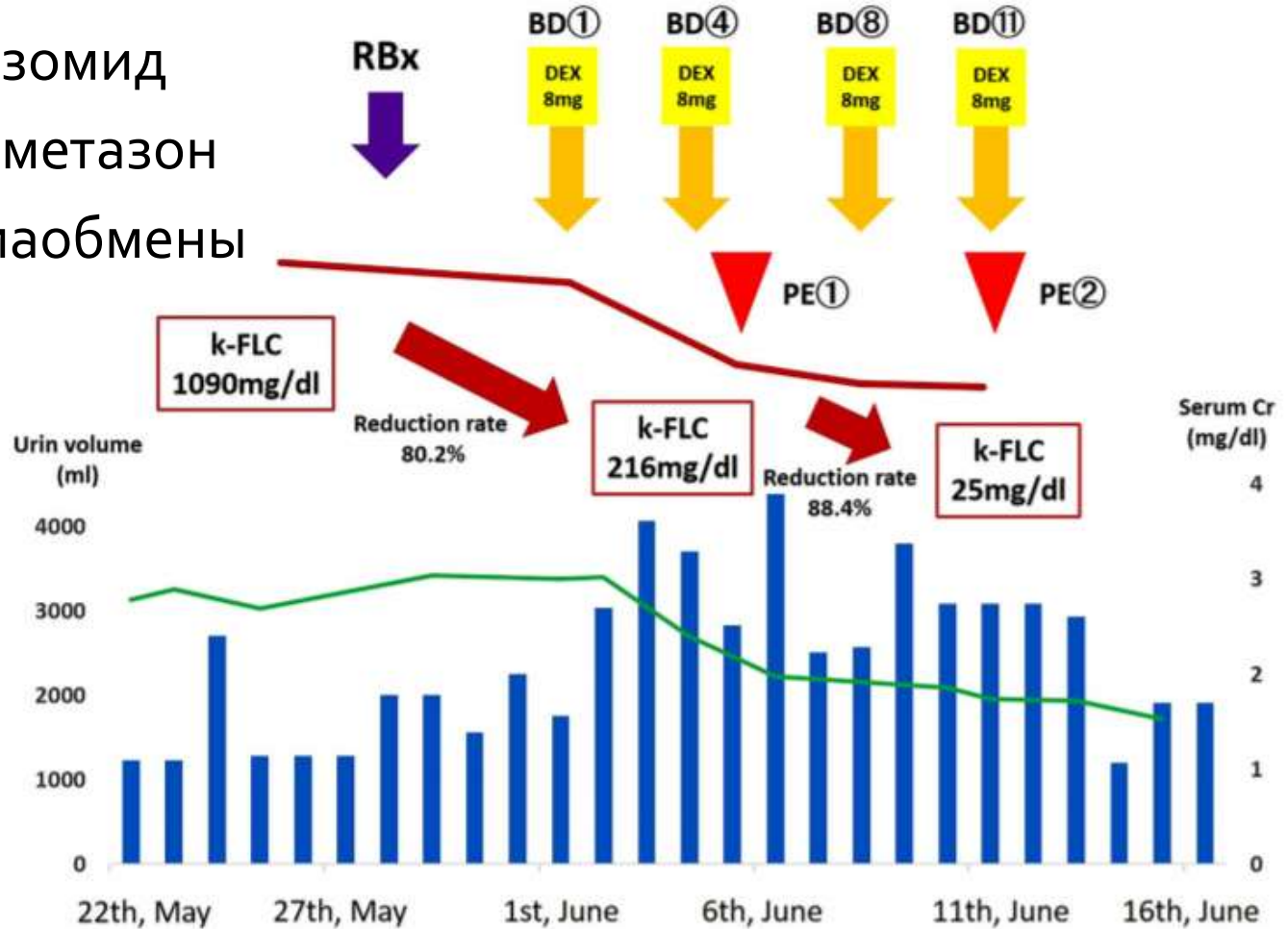
- N=104
- Химиотерапия + от 5 до 7 обменов плазмы 50 мл на кг массы тела 5% человеческого сывороточного альбумина в течение 10 дней **vs.** только химиотерапия
- Число конечных точек (смерть, диализ-зависимость) в группах **одинаковая**
- Внутрисосудистый пул - 15 до 20% от общего объема легких цепей. Курс из 3,5-литровых плазмообменов может удалить 65% внутрисосудистых ЛЦ



# Плазмообмен: отдельные сообщения об эффективности

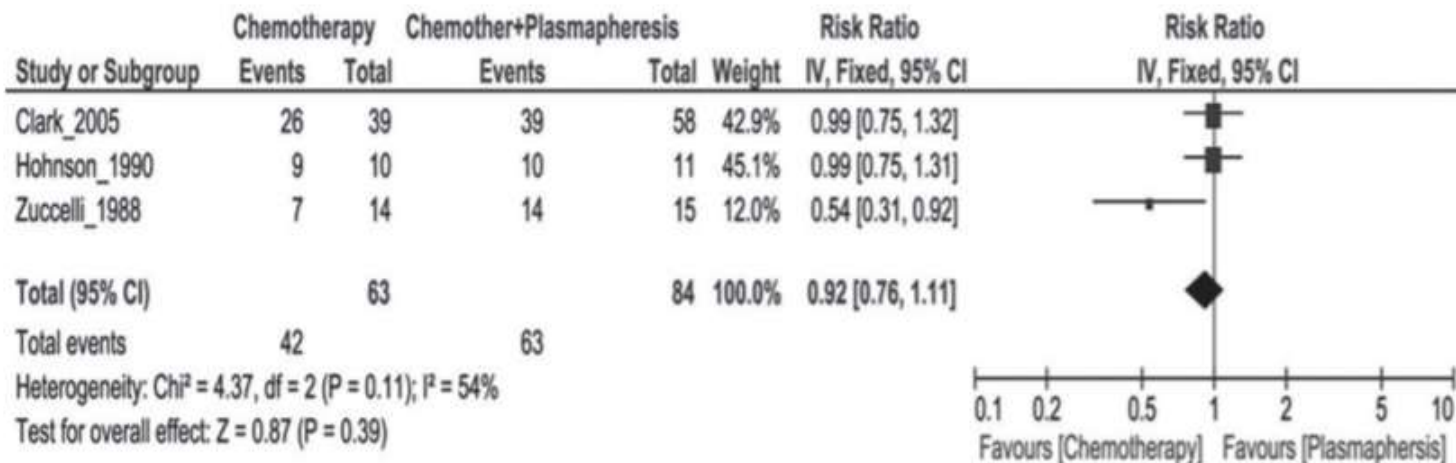
Раннее начало:

- Бортезомид
- Дексаметазон
- Плазмаобмены

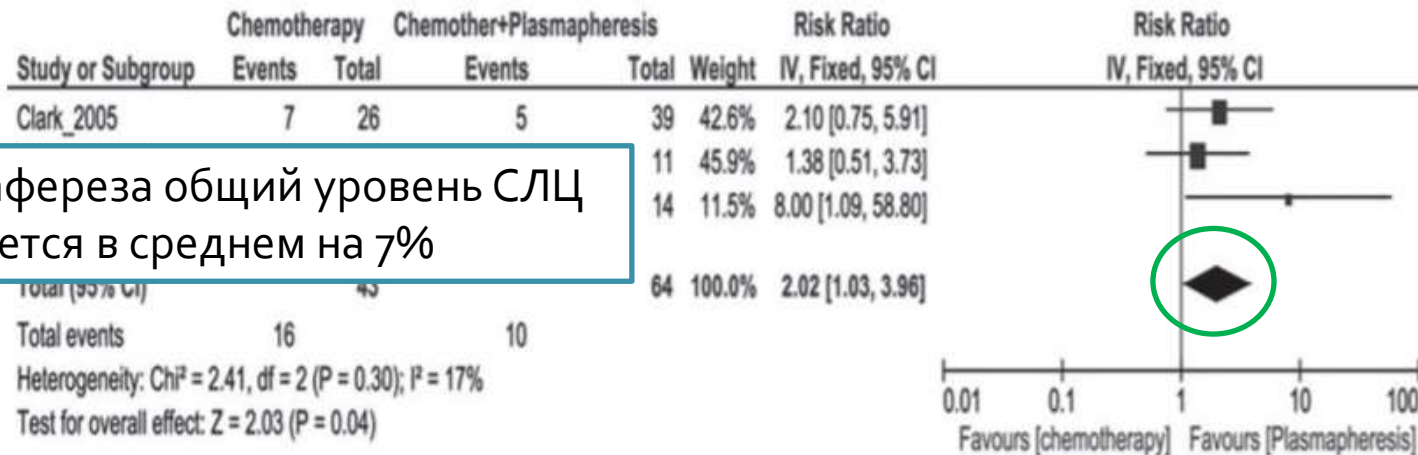


# Другая попытка: плазмаферез

Выживаемость: нет разницы



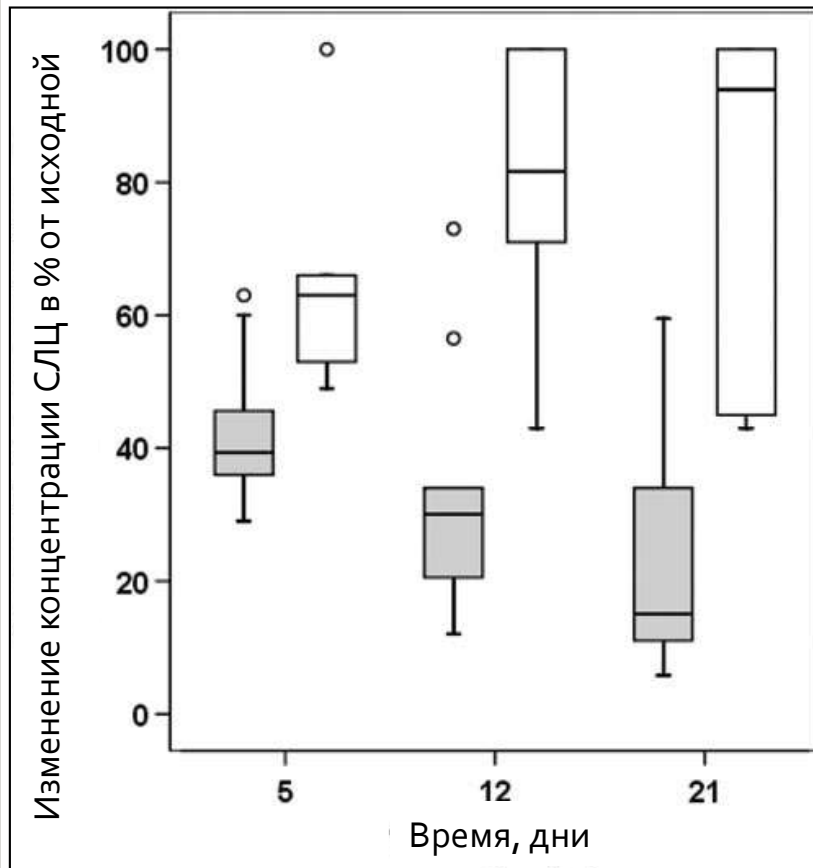
Зависимость от диализа: с плазмаферезом лучше



После плазмафереза общий уровень СЛЦ снижается в среднем на 7%

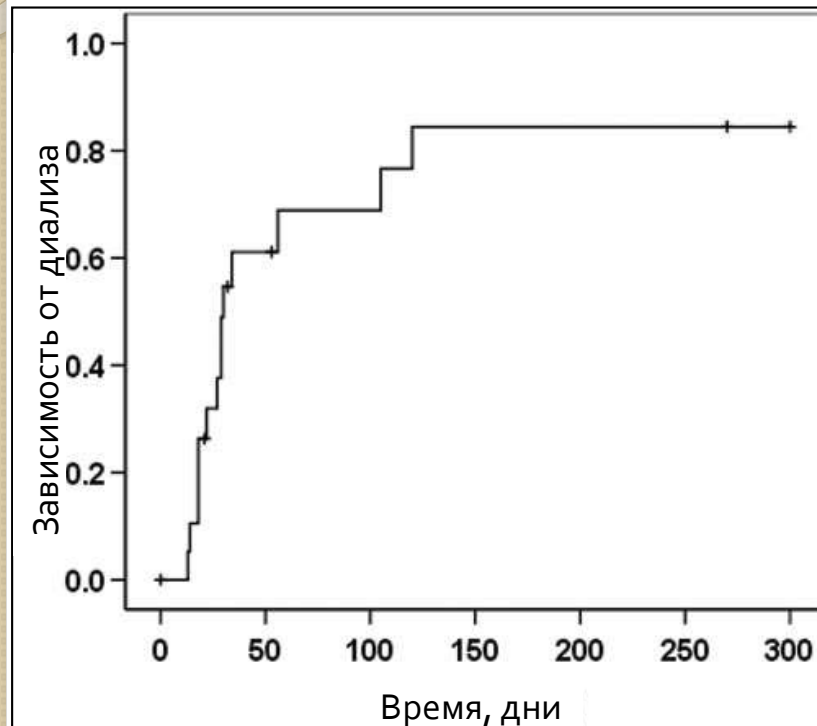
# Продленный High-molecular weight cut-off гемодиализ

N=19



- Незаштрихованные – пациенты без перерывов в ПХТ
- Пациенты с непрерывной химиотерапией имели более быстрое и устойчивое снижение концентрации FLC в сыворотке
- Без перерывов ПХТ: 5-й день 63% (49 - 100%); 12 день 81% (43 - 100); и 21 день 94% (43 - 100)
- У пациентов с прерванной ПХТ 39% (29 - 63), 30% (12 - 73) и 15% (5 - 59)

# Частота восстановления почек у пациентов, получавших химиотерапию и НСО гемодиализ

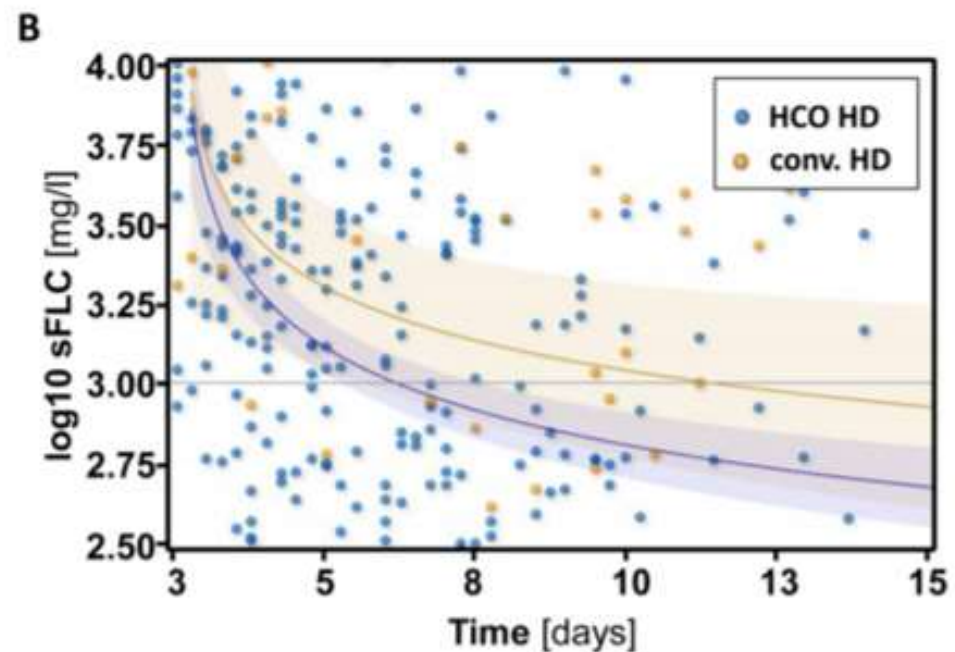
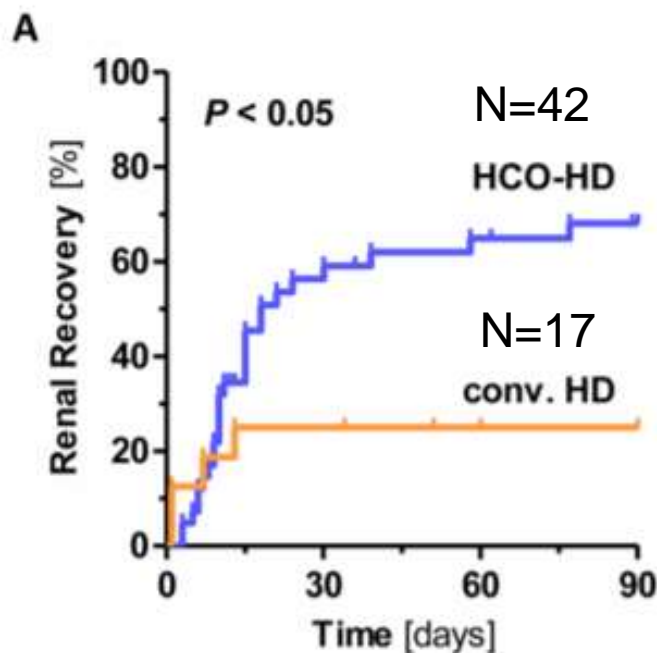


- 14 из 19 пациентов, получавших НСО в сочетании со стандартной ПХТ восстановили почечную функцию до уровня, не требующего ЗПТ с медианой 28 дней (13 - 120).

# НСО vs. обычный ГД



- N = 59
- Обычный - highflux class filters (FX, Fresenius)
- НСО - НСО-1100 or Theralite (Gambro)
- Всем –  $qB = 250-300$  мл/мин,  $qD = 500$  мл/мин



# НСО vs. обычный ГД

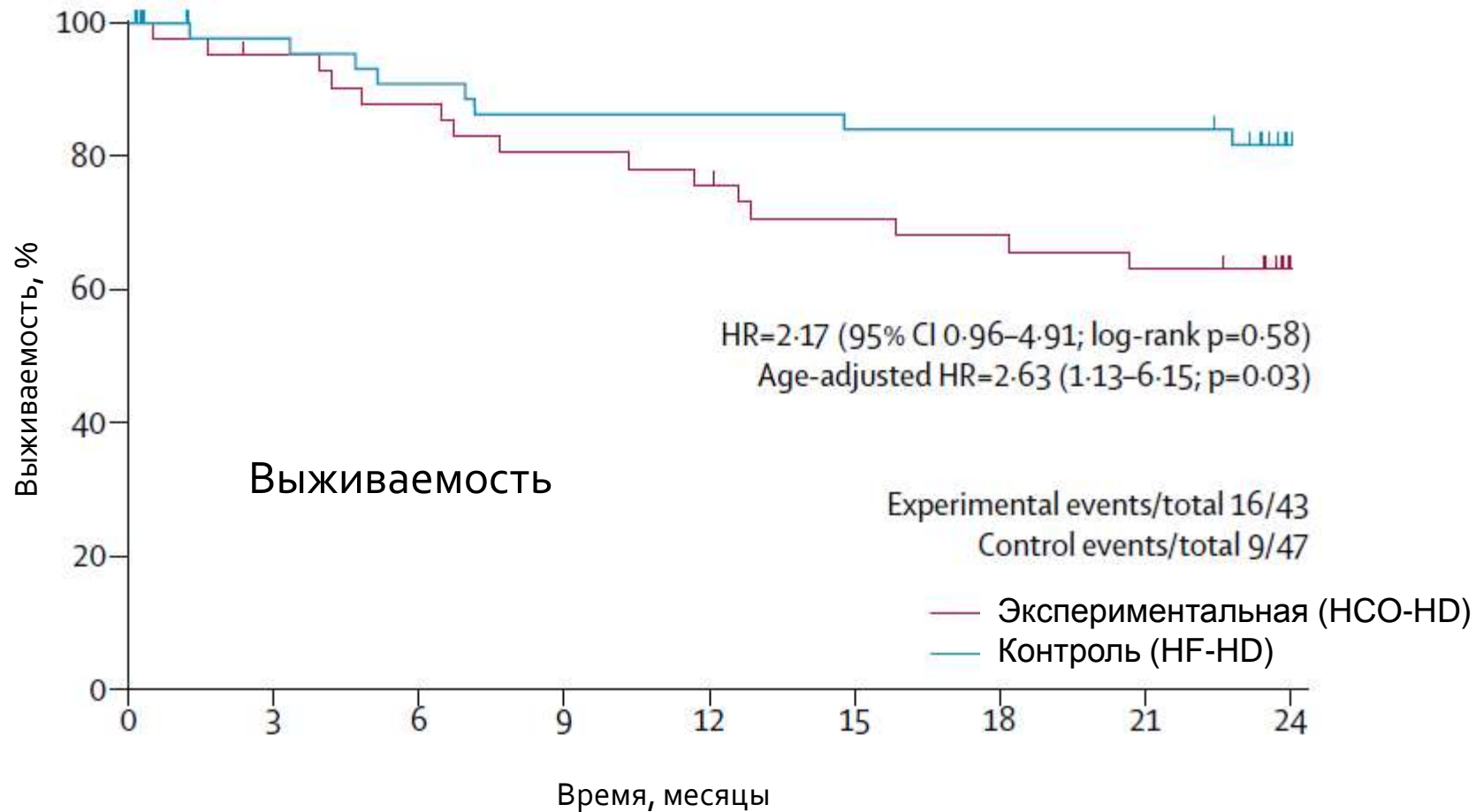


- Исследование 2 фазы
- N=90 (экспериментальная N=43, контроль N=47)





# НСО vs. обычный ГД



Вывод: проведение исследования 3 фазы нецелесообразно

# НСО-НД = Потери альбумина

- Потребность в инфузиях альбумина на фоне НСО-НД – после каждой диализной процедуры

Альбумин – 66 kDa

Каппа – 22.5 kDa

Лямбда – 45 kDa

НСО-НД cut-off –  
70 kDa

- Дополнительные инфузии препаратов магния и кальция



# Недостатки НСО диализа

- Высокая стоимость (около 800€)
- Потребность в восполнении альбумина (в высоких объемах)
- Потребность в контроле и коррекции гипомагниемии и гипокальциемии
- Недостаточная доказательная база

---

**Myeloma cast nephropathy: the dusk of high cutoff haemodialysis** Marion Sallée, Stéphane Burtey

Миеломная каст-нефропатия: сумерки НСО гемодиализа

*Lancet Haematol* 2019

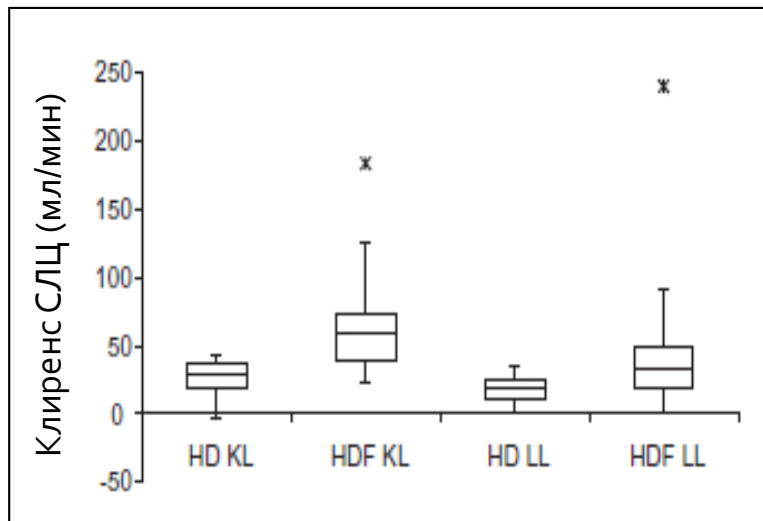
Published Online

March 11, 2019

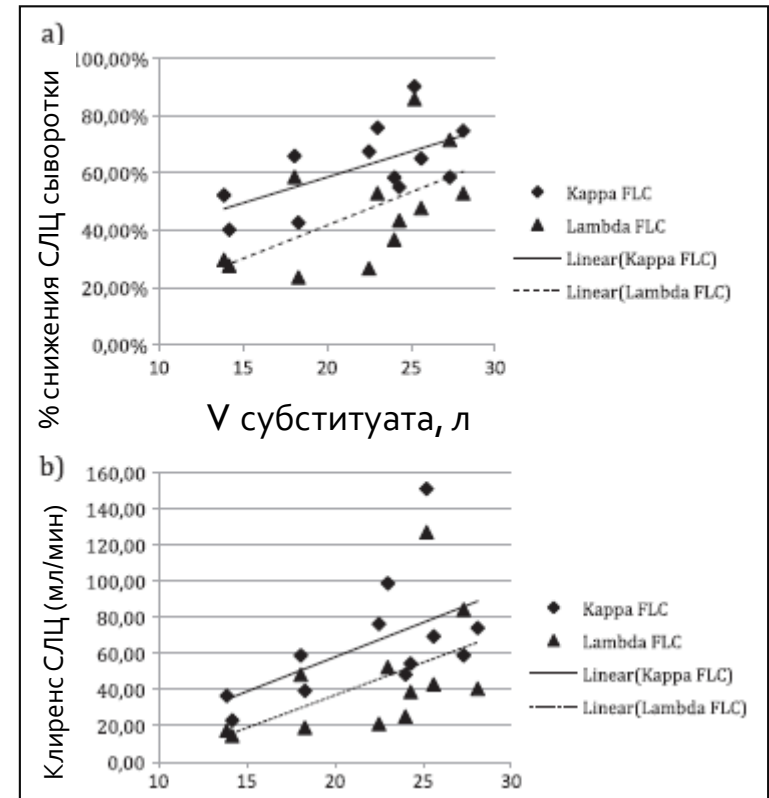
<http://dx.doi.org/10.1016/>

# Поиск альтернативы НСО диализа – ГДФ?

N=6, процедур - 27



Уровни клиренса FLC каппа (KL) и лямбда (LL) в сыворотке для групп лечения HD и HDF.

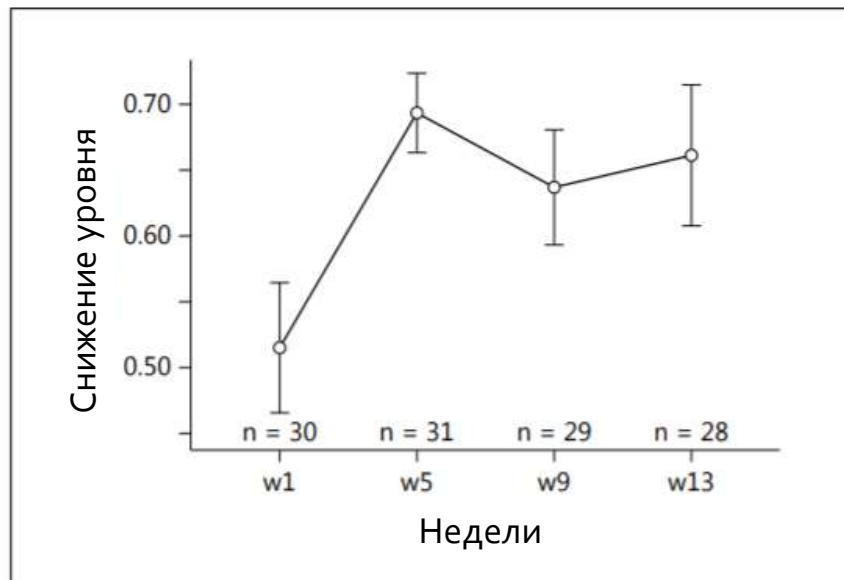


Процент снижения FLC в сыворотке (a) и клиренс (b) в зависимости от V субституата

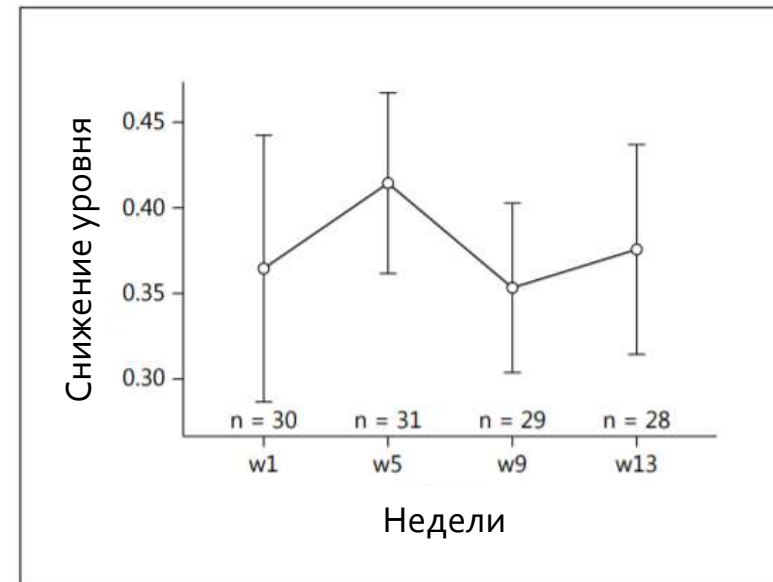
# ГДФ, объем субституата меньше 22 л: снижение κ-FLC, но не λ-FLC

- N = 31
- FX-80 или FX-100 (Fresenius)
- $qB = 300-360$  мл/мин,  $qD = 500$  мл/мин,  $vS = 21$  литр

Снижение κ-FLC

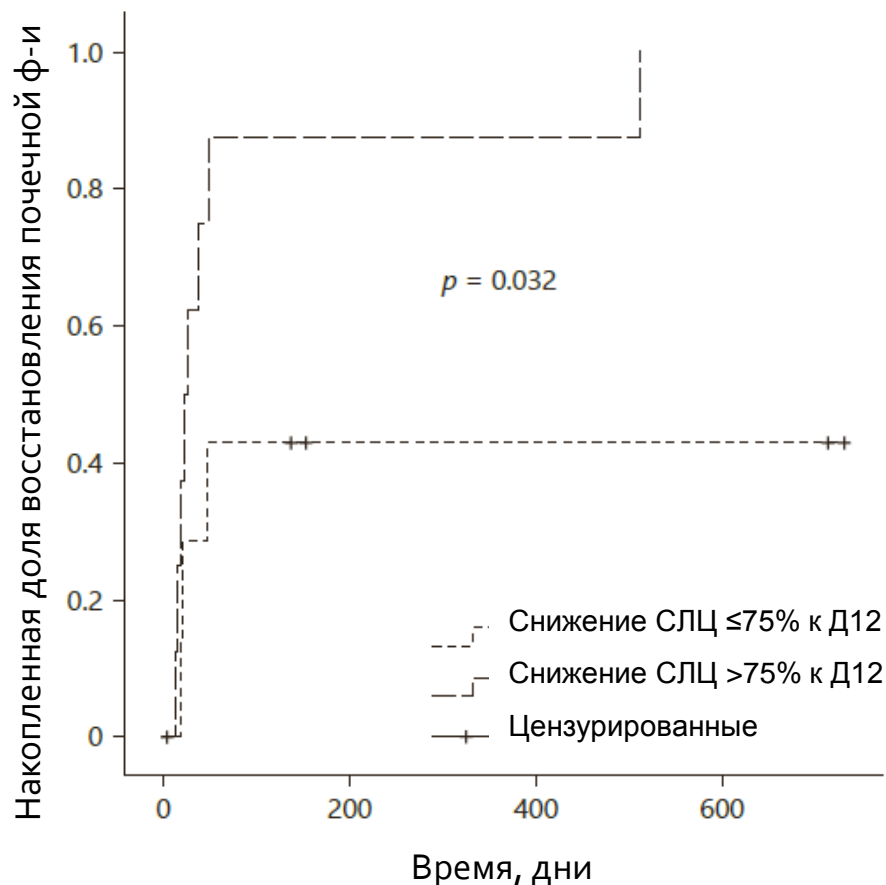


Снижение λ-FLC



# Мембраны с сорбционными свойствами

- N=17
- Основная химиотерапия: бортезомид + дексаметазон
- ЗПТ 6 раз в неделю по 6 часов на мембране РММА (2 фильтра за сеанс)



Частичное восстановление почечной функции у 12 пациентов

# Перспективы: расширенный гемодиализ

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: iii48–iii52  
doi: 10.1093/ndt/gfy203

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Expanded haemodialysis: news from the field

Nans Florens<sup>1,2</sup> and Laurent Juillard<sup>1,2</sup>

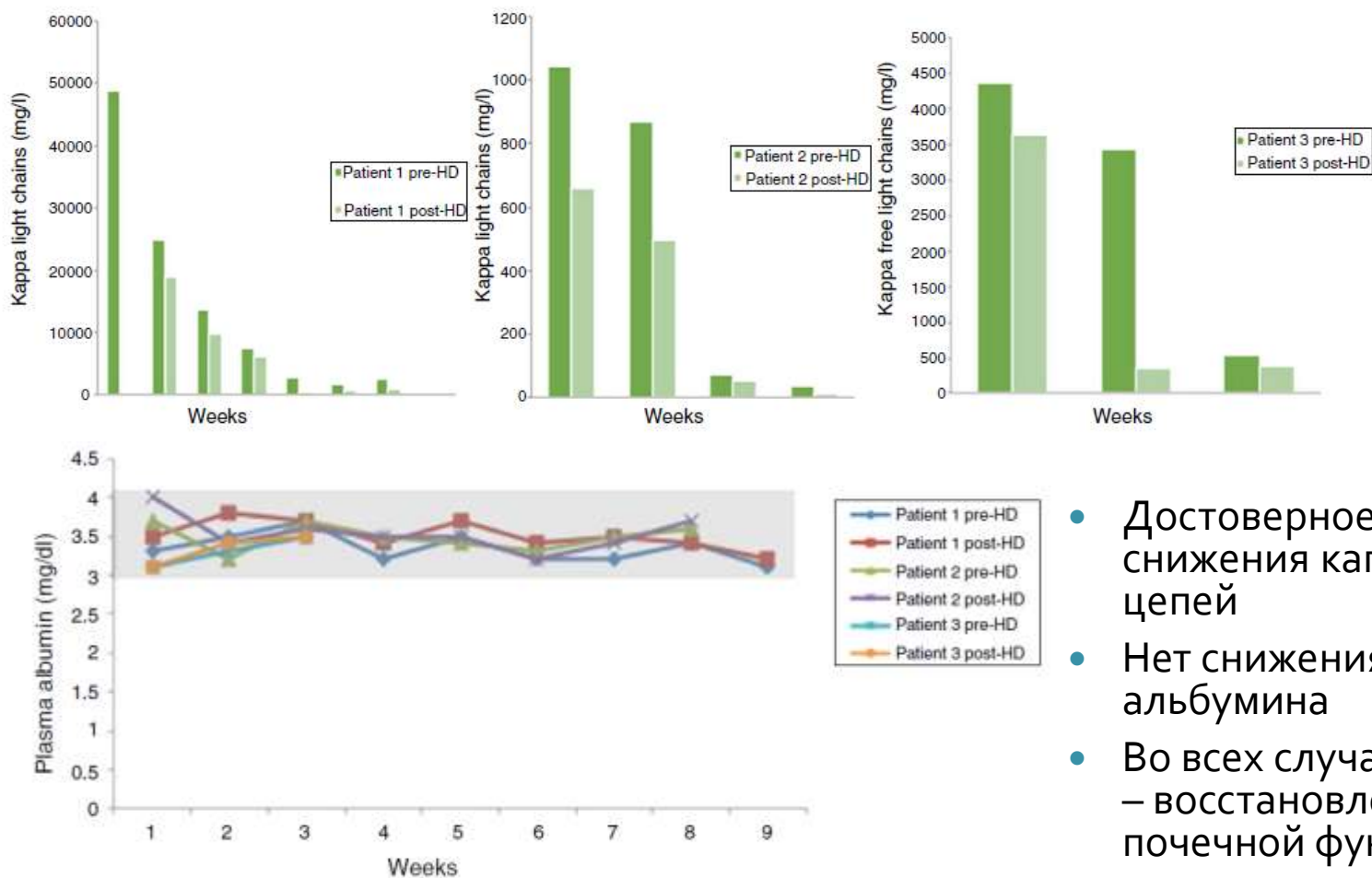
DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212

Нефрология и диализ · Т. 21, № 2 2019

Иновации в гемодиализе

*А.Ш. Румянцев*<sup>1,2</sup>

# Расширенный гемодиализ при миеломе: ограниченный опыт



- Достоверное снижения каппа-цепей
- Нет снижения альбумина
- Во всех случаях итог – восстановление почечной функции

# Расширенный ГД у пациентов с миеломной нефропатией



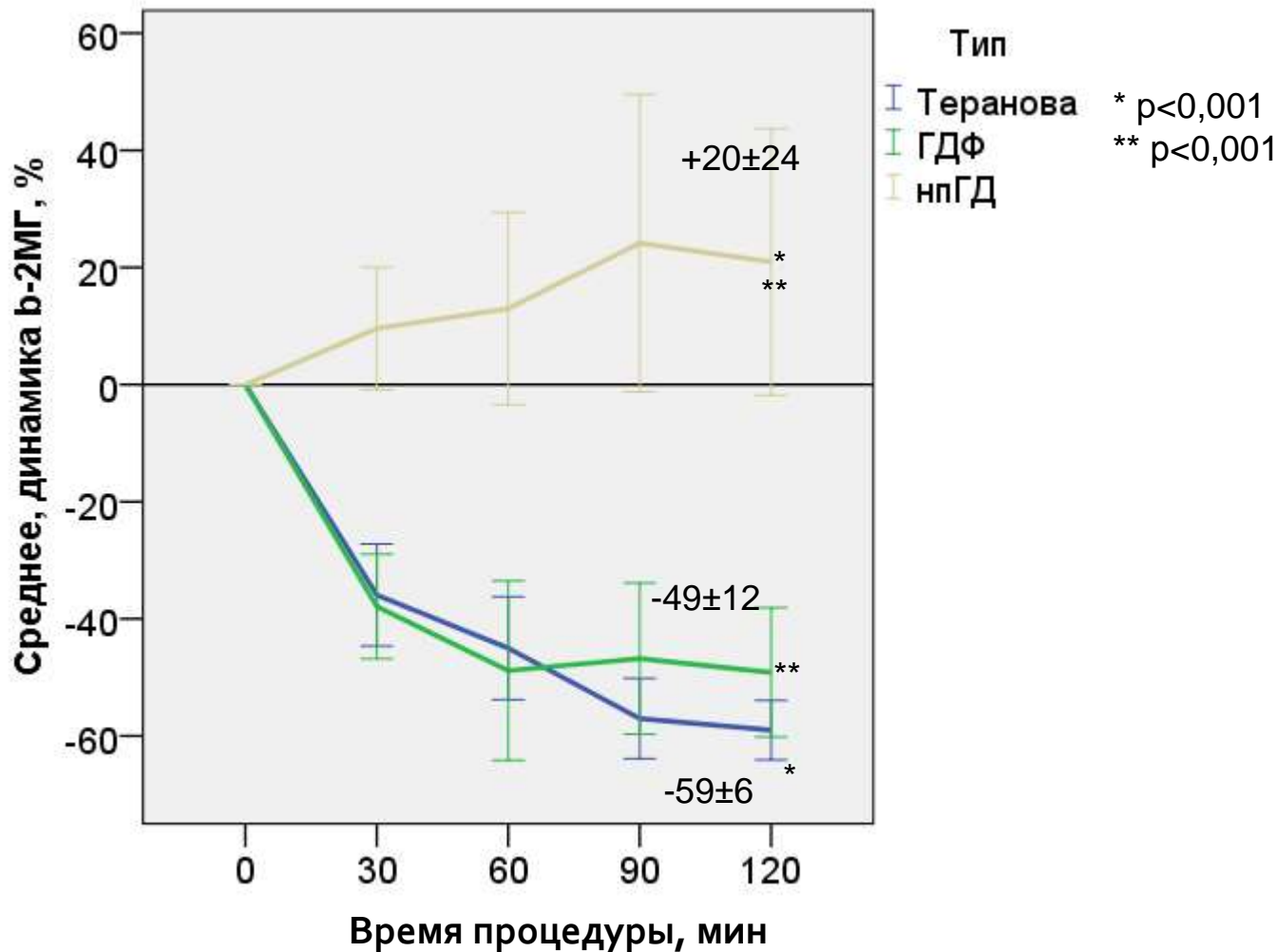
- **Пилотное название исследования:** Применение расширенного гемодиализа в лечении пациентов с множественной миеломой
- **Цель исследования:** Оценка эффективности использования мембран со средней точной отсечения (Expanded HD) в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией.
- **Задачи исследования:**
  - Оценить степень снижения концентрации СЛЦ и  $\beta_2$ -микроглобулина на фоне проведения процедуры ГД с использованием мембраны со средней точной отсечения по сравнению с низкопоточным ГД и ГДФ.
  - Определится выраженность потерь альбумина крови при использовании Expanded HD у пациентов с ММ
  - Оценить влияние использования мембран со средней точной отсечения в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией в отношении восстановления функции почек.





# Динамика изменения уровня $\beta 2$ -микроглобулина за процедуру

N=7



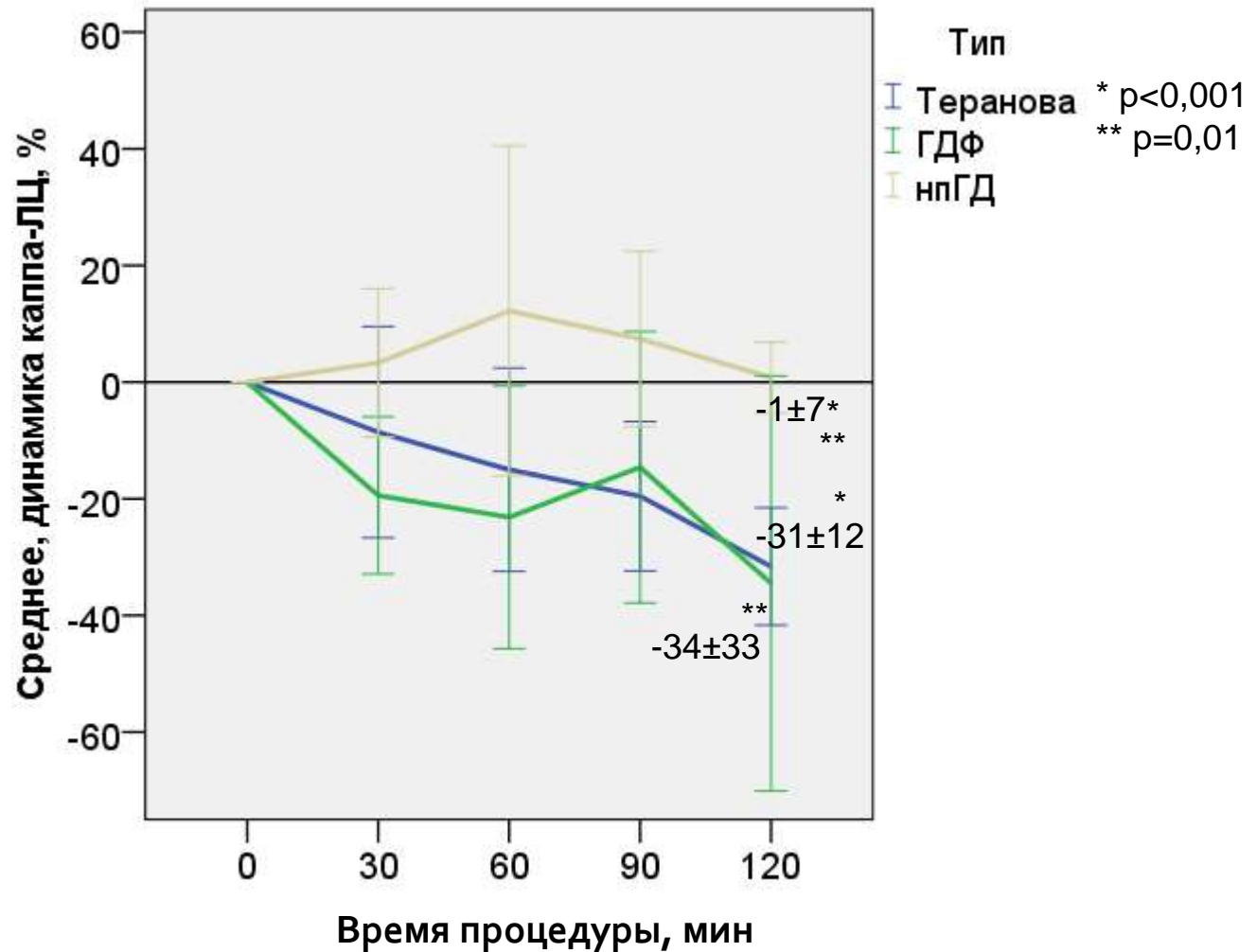
Неопубликованные собственные данные



# Динамика изменения уровня свободных каппа-цепей за процедуру



N=7

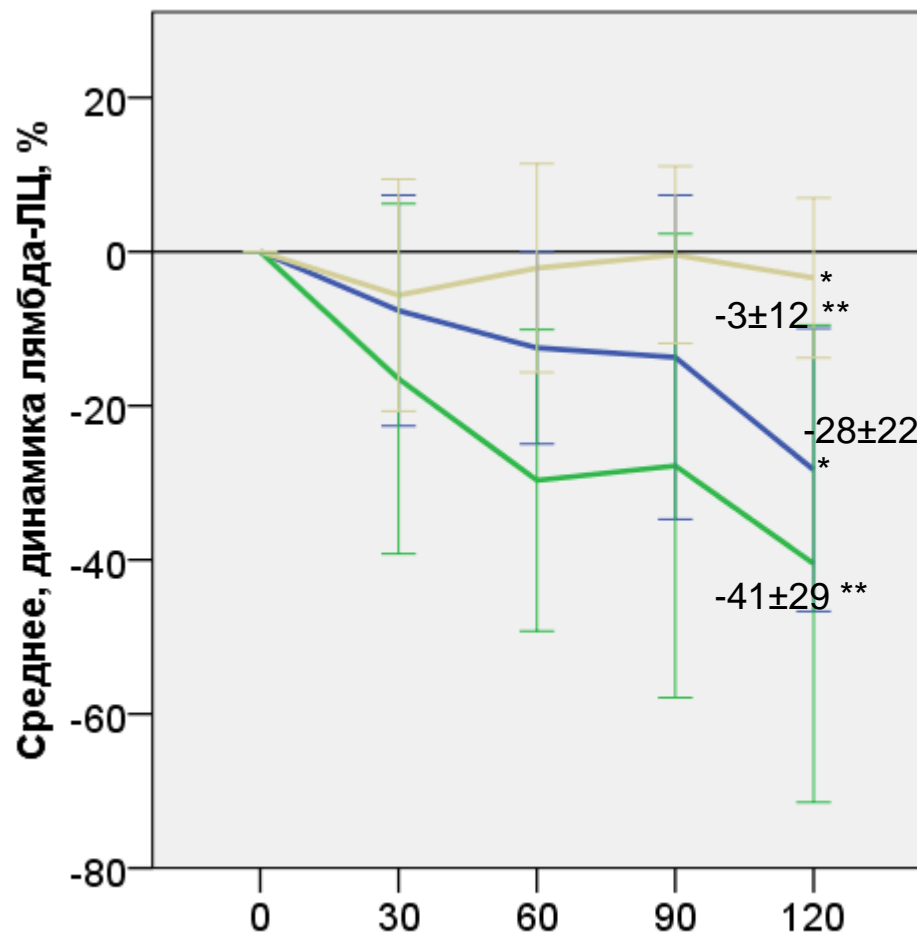


Неопубликованные собственные данные

# Динамика изменения уровня свободных лямбда-цепей за процедуру



N=7



Тип

- Теранова \* p=0,01
- ГДФ \*\* p=0,01
- нпГД

Столбики ошибок: 95% дов. инт.

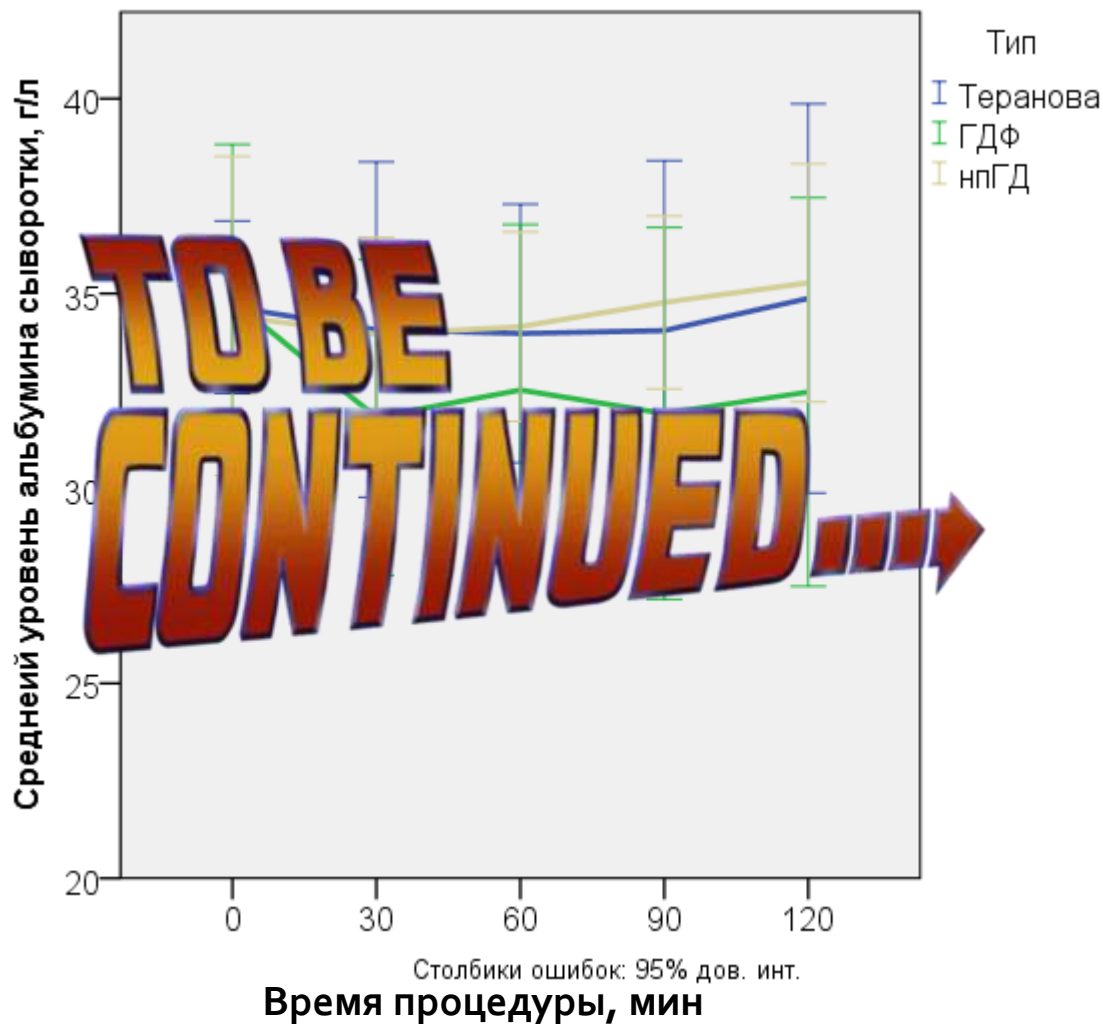
Время процедуры, мин

Неопубликованные собственные данные



# Динамика уровня альбумина сыворотки за процедуру

N=7



Неопубликованные собственные данные

# Таким образом...

- Частота встречаемости ММ гораздо выше выявляемости. Группа особого внимания – пациенты с ХБП и ОПП
- Почечная недостаточность при ММ (в том числе, диализ-зависимая) — показание к немедленному началу ХТ
- Для проведения ГД целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей

# Диализная поддержка при миеломе: национальные рекомендации

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Менделеева Л.П.<sup>1</sup>, Вотякова О.М.<sup>2</sup>, Покровская О.С.<sup>1</sup>, Рехтина И.Г.<sup>1</sup>,  
Дарская Е.И.<sup>3</sup>, Гальцева И.В.<sup>1</sup>, Капланов К.Д.<sup>4</sup>, Моторин Д.В.<sup>5</sup>, Самойлова О.С.<sup>6</sup>,  
Семочкин С.В.<sup>7</sup>, Скворцова Н.В.<sup>8</sup>, Соловьев М.В.<sup>1</sup>, Урнова Е.С.<sup>1</sup>, Савченко В.Г.

- ...Для проведение гемодиализа целесообразно использование фильтров, проницаемых для легких цепей (*рекомендации с уровнем доказательности 3*).